Aus der Kinderklinik der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. G.A. von Harnack

WIRKUNGSVERGLEICH VON THEOPHYLLIN, PREDNISOLON UND SCHLAFENTZUG AUF ATEMWEGSOBSTRUKTION UND URINAUSSCHEIDUNG VON cAMP UND cGMP BEI ASTHMATISCHEN KINDERN MIT UND OHNE NÄCHTLICHE ASTHMAANFÄLLE.

Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

MICHAEL LORREK
IM POTH 1
4320 HATTINGEN 16

1983

UNIV.
LEIDEN
REG.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543909_0094

Aus der Kinderklinik der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. G.A. von Harnack

WIRKUNGSVERGLEICH VON THEOPHYLLIN,PREDNISOLON UND SCHLAFENTZUG AUF ATEMWEGSOBSTRUKTION UND URINAUSSCHEIDUNG VON cAMP UND cGMP BEI ASTHMATISCHEN KINDERN MIT UND OHNE NÄCHTLICHE ASTHMAANFÄLLE .

Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der hohen medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

MICHAEL LORREK
IM POTH 1
432 HATTINGEN 16

1983

Meinen besonderen Dank möchte ich

Herrn Prof. Dr. D. Reinhardt

aussprechen, der mir diese Arbeit übergab,
mich bei den Versuchen beriet
und mir ständig mit seinem Rat bei der Bearbeitung
dieses Themas zur Seite stand.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan	Referent
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf	gez.: Prof. Dr. Dr. Reinhardt
	Koreferent
gez. Prof. Dr. Hopf	gez.: Prof. Dr. Dr. Borchard

Gliederung

1. Einleitung

2. Methoden

3. Ergebnisse

3.1. Tag-Nachtrhythmus der exspiratorischen Peakflowmeterwerte und der cAMP-Urinausscheidung bei asthmatischen Kindern mit und asthmatischen Kindern ohne nächtliche Asthmaanfälle

3.2. Einfluß einer Behandlung mit Theophyllin und Prednisolon auf die exspiratorischen Peakflowmeterwerte und die cAMP-Urinausscheidung bei Kindern mit nächtlichem Asthma bronchiale

3.3. Einfluß eines Schlafentzuges auf die exspiratorischen Peakflowmeterwerte , die cAMP- und cGMP- Urinausscheidung bei Kindern mit nächtlichem Asthma bronchiale

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

6. Abbildungen

7. Literatur

1. Einleitung

Nach den Kriterien, die von einer gemeinsamen Kommission der American Thoracic Society und des American College of Chest-Physicians 1975 erarbeitet wurde (ACCP-ATS joint Committee, 1975), ist das Asthma bronchiale definiert als eine gesteigerte Reaktivität des Bronchialsystems gegenüber verschiedenen exogenen und endogenen Stimuli, die sich als generelle Erhöhung des Atemwegswiderstandes darstellt und sich spontan oder als Folge einer medikamentösen Therapie in ihrem Ausmaß ändern kann.

Eine der Theorien, die als Ursache der gesteigerten Reaktivität des Bronchialsystems postuliert wurde, geht davon aus, daß innerhalb des autonomen Nervensystems eine Imbalanz besteht. So postulierten Szentivanyi et al. (1968), daß dem Asthma bronchiale eine genetisch determinierte Blockade ß-adrenerger Rezeptoren und damit ein Überwiegen einer α-adrenergen Symphaticusaktivität zu Grunde liegt. Diese, seitdem als "ß-adrenerge Theorie" postulierte Hypothese beruhte zunächst auf einer Reihe von klinischen Beobachtungen. So können ß-Rezeptorenblocker ein Asthma bronchiale auslösen (Reed, 1973), wobei jedoch erstaunlich ist, daß dieser Effekt offenbar bei Anwendung selektiver $ß_2$-Blocker wie Atenolol und Metoprolol geringer ausgeprägt zu sein scheint. Ferner besteht bei Asthmatikern häufig eine

verminderte Ansprechbarkeit verschiedener pharmakologischer Systeme gegenüber ß-Sympathomimetica (Reed, 1973).

Der akute Asthmaanfall ist geradezu charakterisiert durch ein Nichtansprechen auf ß-Sympathomimetica. Die Vorstellung einer verminderten Empfindlichkeit der bronchialen ß-Rezeptoren und/oder einer gesteigerten Empfindlichkeit bzw. Zahl muskarinartiger Acetylcholinrezeptoren oder einer geringen Population adrenerger α- Rezeptoren wird trotz fehlender stichhaltiger experimenteller Daten bisher immer wieder als hypothetische Erklärungsmöglichkeit des hyperreagiblen Bronchialsystems angesehen. Nach dem weitgehend akzeptierten Konzept von Sutherland (Sutherland et al.,1968) besteht der initiale Schritt der biochemischen Folgeereignisse einer ß-Rezeptorenstimulation in der Aktivierung der membranständigen Adenylatcyclase,die ATP in cyclisches Adenosin - 3 - 5 - Monophosphat (cAMP) umwandelt.

Im Bereich der glatten Muskulatur des Bronchialsystems übernimmt das cyclische AMP die intrazellulären Oberträgerfunktionen einer ß-Rezeptorstimulation, indem es eine Akkumulation intrazellulären, freien Kalziums in das endoplasmatische Retikulum bewirkt, somit eine Rela - xation auslöst. Basierend auf der Annahme, daß die intrazelluläre Akkumulation nach erfolgter ß-Rezeptorstimulation direkt proportional der Empfindlichkeit der adrenergen ß-Rezeptoren ist (Reinhardt et al.,

1977), erscheint es angemessen, die Funktion der ß-adrenergen Rezeptoren über die Bestimmung des cyclischen AMP's zu prüfen.

Vor einiger Zeit wurde ein anderes cyclisches Nukleotid, das cyclische Guanosin - 3 - 5 - Monophosphat (cGMP) entdeckt, das ebenfalls modulierend in die zellulären Funktionen eingreift, aber dabei eine entgegengesetzte Wirkung als das cyclische AMP zu initiieren scheint (Yin Yang Hypothese nach Goldberg et al., 1975). Obwohl die Rolle des cGMP's bei den intrazellulären Regulationsprozessen nach wie vor unklar ist, gibt es Hinweise dafür, daß cholinerge Stimuli zu einem Anstieg des intrazellulären cGMP's führen und daß dieses cyclische Nukleotid auch regulierend in das Adenylcyclasesystem eingreift (Morley, 1977).

Bei vielen Patienten, die unter einem Asthma bronchiale leiden, kommt es insbesondere in den Nachtstunden oder in den frühen Morgenstunden zu Asthmaanfällen. Die Mechanismen, die diesem circadianen Rhythmus bei vielen Asthmatikern bedingen, sind bisher ungeklärt.

Unter Zugrundelegung der Hypothese jedoch, daß die gesteigerte Irritabilität der Atemwege beim Asthma bronchiale auf ein vermindertes Ansprechen der adrenergen ß-Rezeptoren oder einer

gesteigerten Aktivität α-adrenerger Rezeptoren und/oder Vagus-einflüssen bedingt sein kann, erschien es uns sinnvoll, zu untersuchen, inwieweit eine verminderte Ausscheidung cyclischen AMP's oder eine vermehrte Ausscheidung cyclischen GMP's bei Kindern mit nächtlichen Asthmaattacken zu beobachten war. Im Hinblick auf Untersuchungen von Bernstein et al. (1972) und Fireman (1973), die eine reduzierte Exkretion cyclischen AMP's nach Adrenalinapplikation bei asthmatischen Patienten fanden, sollte in der vorliegenden Untersuchung geklärt werden, inwieweit die circadiane Bronchokonstriktion bei Kindern mit nächtlichem Asthma bronchiale auch mit einer Beeinflussung der cAMP-Ausscheidung einhergeht. Da zahlreiche und zum Teil auch unspezifische Antiasthmatika häufig eine Protektion gegenüber nächtlichen Asthmaattacken ausüben, sollte ferner untersucht werden, ob eine gleichsinnige Beeinflussung nächtlicher Bronchokonstriktionen und der cAMP / cGMP- Ausscheidung unter diesen Antiasthmatika zu erreichen war.

2. Methoden

Insgesamt wurden 29 Kinder, 20 Jungen und 9 Mädchen, die in einem Alter von 7 - 15 Jahren waren und ein mittleres Alter von 11,2 Jahren hatten, über einen Zeitraum von 24 Stunden untersucht.

Bei allen Kindern wurde alle 4 Stunden mit einem Wrightschen Peakflowmeter der Peakflow gemessen und der Urin wurde in 4-stündlichen Sammelperioden über einen Gesamtzeitraum von 24 Stunden gesammelt.

12 der asthmatischen Kinder zeigten schwere nächtliche Asthmaattacken mit signifikanten Verminderungen des Peakflows (größer 25%), während bei 10 Kindern kein circadianer Rhythmus der Peakflowmeterwerte zu beobachten war. 7 Kinder, bei denen eine Manifestation nächtlicher Asthmaattacken gegeben war, wurden nach Einholen des Einverständnisses der Eltern für 12 Stunden einem Schlafentzug unterzogen. Alle Patienten lagen während der gesamten Untersuchungsperiode stationär.

Um die zum Teil schweren Asthmaanfälle während der Nacht bzw. frühen Morgenstunden zu behandeln, erhielten 10 der 12 Kinder mit nächtlichem Asthma bronchiale Prednisolon in einer Dosis von 2 mg/kg KG bzw. Theophyllin in einer Dosis von 18 mg/kg KG. Die Behandlung wurde mindestens 12 Stunden vor Beginn der Untersuchung begonnen, die Verabreichung der Substanzen wurde alle 4 Stunden während des gesamten Untersuchungszeitraumes eingehalten.

Die 4-stündlich gesammelten Urinmengen wurden sofort nach der Sammelperiode eingefroren. Das cyclische AMP wurde mit einer Proteinbindungsmethode, wie sie von Gilman (1970) beschrieben wurde, bestimmt. Bei den Patienten, die sich einem Schlafentzug unterzogen, wurde das cyclische GMP unter Verwendung eines käuflichen Radioimmuno-Assay-Kits (Amersham und Buchler) bestimmt. Da die cAMP- und cGMP-Ausscheidung im Urin stark von der renalen Funktion bzw. Clearence abhängt, wurde die cAMP- und cGMP-Clearence als cAMP- bzw. cGMP-Exkretion / g Kreatinin gemäß Broadus (1977) ausgedrückt.

Als Hinweis für eine Atemwegsobstruktion wurde neben dem Auskultationsbefund ein mindestens 25%iger Abfall des maximalen Peakflowmetertageswertes angenommen. Der Mittelwert von drei aufeinanderfolgenden Messungen wurde als Auswertungsmaß genommen. Die vorgelegten Daten geben den Mittelwert und die Standardabweichung des Mittelwertes von n Versuchen an. Signifikante Differenzen wurden mit dem Wilcoxon-Test vermittelt.

Verwendete Substanzen: Theophyllin (Euphyllin, Byk Gulden)
Prednisolon (Prednisolon, Ferring).

3. Ergebnisse

3.1 Tag-Nachtrhythmus der exspiratorischen Peakflowmeterwerte und der cAMP-Urinausscheidung bei asthmatischen Kindern mit und asthmatischen Kindern ohne nächtliche Asthmaanfälle

Die Kreatininausscheidung bei allen untersuchten Patienten wurde weder durch nächtliche Asthmaattacken noch durch einen Schlafentzug oder durch eine medikamentöse Behandlung mit Glucocorticoiden bzw. Theophyllin beeinflußt. Die exspiratorischen Peakflowmeterwerte (PEFR) der zwölf Kinder, die unter nächtlichen Asthmaanfällen litten, zeigten eine signifikante Abnahme während der Nacht mit einem Maximum zwischen 24.00 Uhr und 8.00 Uhr.

Die cyclische AMP-Ausscheidung im Urin, die als cAMP/g Kreatinin ausgedrückt wurde, korrelierte in der circadianen Rhythmik mit den Peakflowmeterdaten. Der Zeitwirkungsverlauf der Peakflowmeterwerte fiel mit den niedrigsten cAMP-Ausscheidungen zusammen. Abb. 1 zeigt diesen engen zeitlichen Zusammenhang des circadianen Rhythmus der Peakflowmeterwerte und der cAMP-Ausscheidung. Bei asthmatischen Kindern, die nicht unter nächtlichen Asthmaanfällen litten, blieben

während des gesamten Beobachungszeitraumes von 20.00 Uhr bis 12.00 Uhr des nächsten Tages die Peakflowmeterwerte im gleichen Größenbereich, die in einem Zeitraum von 4 Stunden gesammelten Urinproben zeigten keine signifikanten Unterschiede im cAMP-Gehalt/g Kreatinin (Abb.2). Der Gesamtgehalt der im 24-Stundenurin ausgeschiedenen Menge cAMP/g Kreatin unterschied sich jedoch in der Gruppe der asthmatischen Kinder mit nächtlichen Asthmaattacken nicht von denen ohne nächtliche Asthmaanfälle. Er betrug 4,86 $\pm$ 0,61 µMol/g Kreatinin für die Kinder mit und 4,53 $\pm$ 0,55 µMol/g Kreatinin für die Kinder ohne nächtliche Asthmaanfälle.

3.2 Einfluß einer Behandlung mit Theophyllin und Prednisolon auf die exspiratorischen Peakflowmeterwerte und die cAMP-Urinausscheidung bei Kindern mit nächtlichem Asthma bronchiale

Die 4-stündliche Registrierung der Peakflowmeterwerte bei 10 Kindern mit nächtlichem Asthma bronchiale, die unter einer Therapie mit 18 mg/kg KG Theophyllin standen, zeigte eine signifikante Zunahme der nächtlichen PEFR-Tiefwerte gegenüber den Werten, die vor Gabe des Theophyllins gemessen wurden. So wurde eine Nivellierung des circadianen Rhythmus erreicht (Abb.3).

In gleicher Weise verhielt sich auch die cAMP-Ausscheidung im Urin: Unter der Theophyllinbehandlung ließ sich eine vollständige Aufhebung des circadianen cAMP-Ausscheidungsrhythmus erreichen (Abb.3).Die totale cAMP-Ausscheidung im 24-Stundenurin vor und nach Theophyllinbehandlung war nahezu identisch und lag bei 4,86 ± 0,61 µMol/g Kreatinin vor bzw. 4,91 ± 0,47 µMol/g Kreatinin nach Gabe von Theophyllin.

Der Einfluß einer Prednisolonbehandlung (2 mg/ kg KG) auf die Peakflowmeterwerte und die CAMP-Urinausscheidung sind in Abb. 4 dargestellt. Die Steroidapplikation, die bei diesen Kindern wegen der Schwere der Symptomatik erforderlich wurde, zeigte ebenfalls sowohl eine Zunahme der nächtlichen Peakflowmeterwerte als auch eine Erhöhung der cAMP-Ausscheidung im Urin, sodaß sich auch hier unter dieser Medikation eine vollständige Aufhebung des Tag-Nacht-Rhythmus erzielen ließ. Die totale cAMP-Ausscheidung zeigte unter der Prednisolonbehandlung eine Zunahme von 4,86 ± 0,61 µMol/g Kreatinin bis auf 6,41 ± 0,96 µMol/g Kreatinin, wegen der großen Streuung waren jedoch diese Unterschiede nicht signifikant.

3.3 Einfluß eines Schlafentzuges auf die exspiratorischen Peakflowmeterwerte und die cAMP-und die cGMP-Urinausscheidung bei Kindern mit nächtlichem Asthma bronchiale

Nach einem mehrstündigen Mittagsschlaf führte ein Entzug des nächtlichen Schlafes bei 7 Kindern zu einer synchronen Anhebung der nächtlich reduzierten Peakflowmeterwerte und der cAMP-Ausscheidung, so wie es unter dem Einfluß von Theophyllin und auch Prednisolon zu beobachten war. Bei allen 7 Kindern kam es unter dem Schlafentzug zu einer Normalisierung der Peakflowmeterwerte (Abb.5) und der cAMP-Ausscheidung. Die cGMP-Exkretion zeigte bei diesen Kindern eine gegensinnige Beeinflussung als die cAMP-Ausscheidung. Unter Schlafentzug kam es bei diesen 7 Kindern zu einer Reduktion der cGMP-Ausscheidung gegenüber den Werten, die unter normalen Schlafbedingungen und Reduktion der nächtlichen Peakflowmeterwerte bestimmt wurden (Abb.6).

4. Diskussion

Seit Szentivianyi 1968 seine "ß-adrenerge Theorie" aufgestellt hat, wird einer genetisch determinierten Blockade des ß-adrenergen Systems eine Rolle als ein Faktor in der Ätiologie des Asthma

bronchiale zugesprochen. Das Konzept, daß eine Atemwegsobstruktion durch eine verminderte Zahl ß-adrènerger Rezeptoren und/oder eine verminderte Ansprechbarkeit des ß-adrenergen Systems zustande kommen kann, basiert auf einer Reihe von klinischen Beobachtungen. So besteht im akuten Asthmaanfall eine verminderte Ansprechbarkeit verschiedener pharmakologischer Systeme gegenüber ß-Sympathomimetica (Reed, 1973). Ferner können bei einem Teil der Patienten, die unter einem Asthma bronchiale leiden, ß-Blocker eine akute Bronchokonstriktion auslösen (Mc Neill, 1964). In Übereinstimmung mit der"ß-adrenergen Theorie" sind Untersuchungen an asthmatischen Patienten, die eine verminderte Urinausscheidung von cAMP nach Gabe von Adrenalin (Bernstein et al.,1972, Fireman, 1973) zeigen, ferner Untersuchungen an isolierten Lymphocyten, die nach einer ß-Rezeptor-Stimulation eine reduzierte cAMP-Antwort aufweisen (Lee et al., 1977, Makino et al., 1976).

Nach dem gegenwärtigen Stand muß das Asthma bronchiale jedoch als multikausales Geschehen angesehen werden, in dem viele Faktoren wie Allergene, Infektionen, körperliche Belastung und psychische Reize alleine, meist jedoch erst im Zusammenwirken das Asthmasyndrom auslösen. Bei vielen Patienten kann jedoch unabhängig von den auslösenden Faktoren beobachtet werden, daß die

Asthmaanfälle vor allen Dingen in den Nacht- und frühen Morgenstunden auftreten. Da der Mechanismus, der diesem nächtlichen Asthma bronchiale zu Grunde liegt, nach wie vor ungeklärt ist, sollte die vorliegende Untersuchung klären, inwieweit ein Tag-Nacht-Rhythmus in der cAMP- und/oder cGMP-Ausscheidung im Urin mit den nächtlichen Asthmaattacken einhergeht. Grundlage für diese Untersuchungen ist dabei die Tatsache, daß das cyclische AMP in Folge einer ß-adrenergen Stimulation durch die Aktivierung der Adenylatcyclase aus ATP entsteht und somit indirekt ein Funktionsmaß für die adrenergen ß-Rezeptoren darstellt. Eine gleiche Funktion wird dem cGMP für die muskarinartigen Azetylcholinrezeptoren zugesprochen, dieser Wirkmechanismus ist jedoch noch weitgehend ungeklärt. Nach zahlreichen Untersuchungen kommt es zu einem schnellen bidirektionalem Austausch zwischen den intrazellulären und extrazellulären cAMP-Kompartimenten der cyclischen Nukleotide, sodaß die extrazellulären Konzentrationen im Gleichgewichtszustand durchaus als Maß für die intrazellulären Konzentrationen angesehen werden können (Übersicht bei Broadus, 1977). Da das Plasma-cAMP in Abhängigkeit von körperlicher Belastung und Streßzustand in großen Bereichen schwankt (Broadus, 1977), haben wir uns entschlossen, in der vorliegenden Untersuchung die cAMP-und cGMP-Ausscheidung im Urin bei asthmatischen Kindern mit und ohne nächt-

lichem Asthma bronchiale zu untersuchen.

Bei Kindern, die unter ausgeprägten nächtlichen Asthmaattacken litten, die sich in einem Abfall der Peakflowmeterwerte um über 25% der Normalwerte äußerte, wurden die nächtlichen Peakflowmeterabfälle, die zwischen 24.00 Uhr und 8.00 Uhr ihr Maximum hatten, von signifikanten Verminderungen der cAMP-Ausscheidung begleitet. Wie von Soutar et al. (1977) beschrieben, zeigt auch die Urinausscheidung einen circadianen Rhythmus mit nächtlichen Tiefstwerten. So kann die verminderte Ausscheidung des cyclischen AMP's, wie wir sie in der vorliegenden Untersuchung fanden, Ausdruck einer verminderten Noradrenalinausscheidung und damit reduzierten Stimulation der adrenergen ß-Rezeptoren sein. Im Gegensatz zu den asthmatischen Kindern mit nächtlichen Asthmaanfällen, die eine verminderte cAMP-Ausscheidung hatten, zeigten die asthmatischen Kinder ohne nächtliche Asthmaanfälle kontinuierliche cAMP-Ausscheidungen über die 6 insgesamt 4-stündlichen Sammelperioden während der Gesamtuntersuchungszeit von 24 Stunden.Da bei Normalpersonen die Oszillationen der cAMP-Ausscheidung nur minimal sind, muß angenommen werden, daß die Parallelität zwischen nächtlichen Peakflowmeterabfällen und Reduktionen in der cAMP-Ausscheidung in einem direkten Zusammenhang stehen. Hierfür sprechen auch die Untersuchungen unter dem Einfluß

von Theophyllin und Prednisolon. Nach Gabe beider medikamentösen Wirkprinzipien kam es nicht nur zu einer Nivellierung des circadianen Peakflowmeterrhythmus mit nächtlichen Tiefstwerten, sondern auch die nächtliche Verminderung der Urinexkretion des cAMP's wurde aufgehoben. Die Wirkung von Theophyllin beim nächtlichen Asthma dürfte sowohl in einer Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur als auch auf einer "Stabilisierung" der Mastzellen beruhen.
Beide Wirkprinzipien basieren auf einer Hemmung der Phosphodiesterase, dem abbauenden Enzym des cyclischen AMP's (Schultz et al., 1973).
Aus diesem Wirkungsmechanismus wird deutlich, daß die parallele Beeinflussung von Peakflowmeterwerten und cAMP-Ausscheidung Folgeereignisse sind: Eine Hemmung der Phosphodiesterase bewirkt eine Akkumulation des cyclischen AMP's, das wiederum durch eine Relaxation der glatten Muskulatur im Bronchialsystem und eine Hemmung der Mediatorfreisetzung eine Anhebung der exspiratorischen Lungenfunktionsgrössen bedingt.

Die Wirkung der Glucocorticoide beim Asthma bronchiale dagegen sind wiedersprüchlich und teilweise auch noch nicht geklärt. Ihr Hauptmechanismus dürfte jedoch neben einer starken antiinflammatorischen Wirkung in einer Steigerung der ß-adrenergen Wirksamkeit begründet liegen, die wahrscheinlich durch eine Erhöhung der Synthese der adrenergen ß-Rezeptoren bedingt ist (Ellul-Micaleff et al., 1974,

Swartz et Dluhy, 1978). Da die Wirksamkeit der Glucocorticoide beim Asthma bronchiale somit noch unklar ist, kann nur spekuliert werden, daß über eine gesteigerte Ansprechbarkeit des ß-adrenergen Systems sowohl der nächtliche Abfall der cAMP-Ausscheidung als auch der Peakflowmeterwerte aufgehoben wird.

Nach den vorliegenden Ergebnissen muß angenommen werden, daß neben anderen Faktoren wie einer vermehrten nächtlichen Allergenexposition auch oszillatorische Tag-Nacht-Rhythmen zu einer veränderten Ansprechbarkeit des ß-adrenergen Systems führen, da ein Schlafentzug nicht nur die nächtlichen Asthmaanfälle aufheben konnte, sondern auch zu einer Normalisierung der nächtlichen cAMP-Ausscheidung führte. Die modulatorische Funktion des cyclischen GMP's ist nach wie vor unklar. Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen jedoch die Annahme, daß eine gegensinnige Interaktion zwischen dem cAMP und dem cGMP besteht (Goldberg et al., 1975). Diese Vermutung basiert auf der Beobachtung, daß bei den Kindern, die nächtliche Bronchoobstruktionen aufwiesen, die cAMP-Ausscheidung abnahm, während die cGMP-Ausscheidung anstieg. Nach einem Schlafentzug wurde das Verhältnis umgekehrt, indem es zu einer Zunahme der cAMP- und Abnahme der cGMP-Ausscheidung kam. Die Rolle des cGMP's muß jedoch nach wie vor als unklar angesehen werden und es kommen lediglich zwei Möglichkeiten

für eine gegensinnige cAMP/cGMP Regulation in Frage:

1.) cGMP stellt ein Feedback-Kontrollsystem für das cyclische AMP dar und greift direkt hemmend in das cAMP-System ein

2.) das cGMP hat intrazelluläre Überträgerfunktionen für cholinerge Mechanismen.

Wenn die letztere Annahme Gültigkeit hat, muß nicht nur eine verminderte Ansprechbarkeit der ß-adrenergen Mechanismen sondern auch eine Zunahme der cholinergen Mechanismen als Ursache nächtlicher Asthmaattacken angenommen werden.

Die wechselsinnige Beeinflussung von cAMP und cGMP und ihre Beeinflußbarkeit durch medikamentöse Prinzipien und Schlafentzug stellt sicherlich nur einen von vielen Mechanismen dar, die ursächlich am nächtlichen Asthma bronchiale beteiligt sind.

5. Zusammenfassung

Asthmatische Kinder, die unter nächtlichen Asthmaattacken litten, zeigten sowohl eine Verminderung der nächtlichen Peakflowmeterwerte, als auch eine Verminderung der nächtlichen cAMP-Urinausscheidung. Im Gegensatz dazu hatten asthmatische Kinder ohne nächtliche Asthmaattacken weder einen Abfall der Peakflowmeterwerte noch der cAMP-Ausscheidung. Prednisolon, Theophyllin und ein Schlafentzug konnten

den circadianen Rhythmus der Peakflowmeterwerte und der cAMP-Ausscheidung im Urin bei den Kindern mit nächtlichen Asthmaanfällen simultan aufheben. Cyclisches GMP, das als möglicher Mediator cholinerger Mechanismen angesehen wird, aber auch als Feedback-Kontrollsystem direkt in das cyclische AMP-System eingreift, zeigte gegenüber dem cAMP gegensinniges Verhalten.Bei Kindern mit nächtlichen Bronchoobstruktionen stieg die cGMP-Ausscheidung in den Nachtstunden an, während es nach Schlafentzug vermindert war.

Aus diesen Befunden kann geschlossen werden, daß eine verminderte Ansprechbarkeit der ß-adrenergen Rezeptoren bzw. des ß-Rezeptor-Adenylcyclase-Systems, eventuell auch eine Zunahme des cholinergen Tonus,nächtliche Asthmaanfälle mitbedingen dürften. Da die Rolle des cGMP's als Mediator cholinerger Stimuli jedoch unklar ist, kann die Funktion des cGMP's für nächtliche Asthmaanfälle nur hypothetisch formuliert werden. Therapeutische Maßnahmen,die über das ß-Rezeptor cAMP-System wirken, scheinen hilfreich in der Behandlung nächtlichen Asthma bronchiales zu sein.

6. Abbildungen

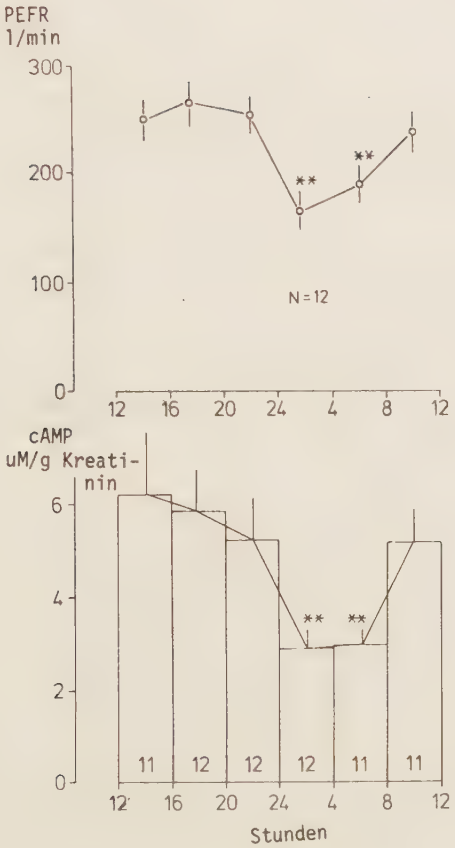

Abb. 1

Die Abbildung zeigt den circadianen Rhythmus der Peakflowmeterwerte und der cyclischen AMP-Ausscheidung im Urin bei Kindern mit nächtlichem Asthma bronchiale. Die Zahl der Untersuchungen für die cAMP-Ausscheidung ist jeweils in den Säulen angegeben.

**$P < 0{,}005$ verglichen mit dem maximalen täglichen Meßwert.

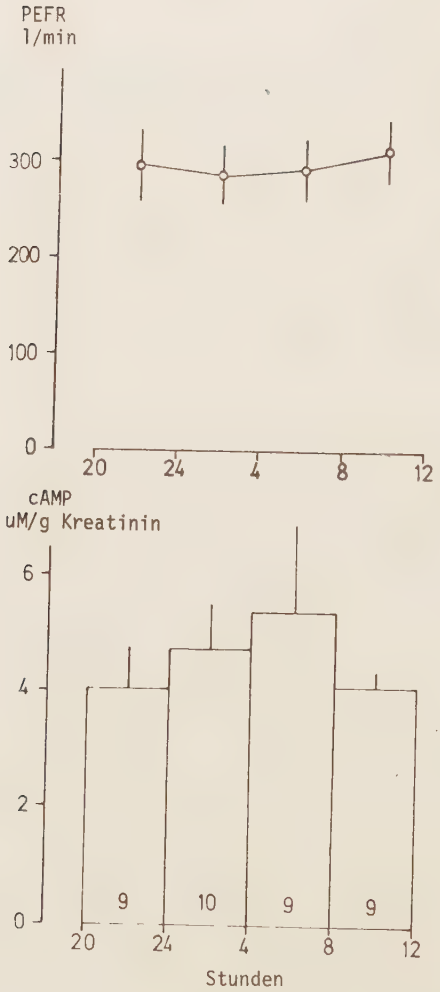

Abb. 2

Die Abbildung zeigt den circadianen Rhythmus der Peakflowmeterwerte (PEFR) und der cyclischen AMP-Ausscheidung bei asthmatischen Kindern ohne nächtliches Asthma bronchiale.

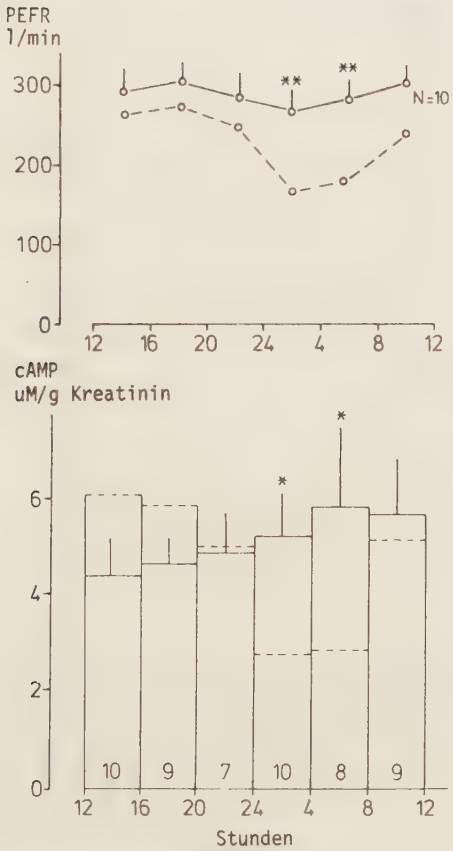

Abb. 3

Die Abbildung zeigt die Peakflowmeterwerte und die cAMP-Urinausscheidung bei Kindern mit nächtlichem Asthma unter einer Theophyllinbehandlung. Die durchgezogenen Linien geben die Werte unter dem Einfluß von Theophyllin, die gestrichelten Linien die Kontrollwerte,wie in Abb.1 angegeben, zum Vergleich dar.

*$P < 0{,}02$ und **$P < 0{,}005$ verglichen mit den Kontrollwerten ohne Theophyllin.

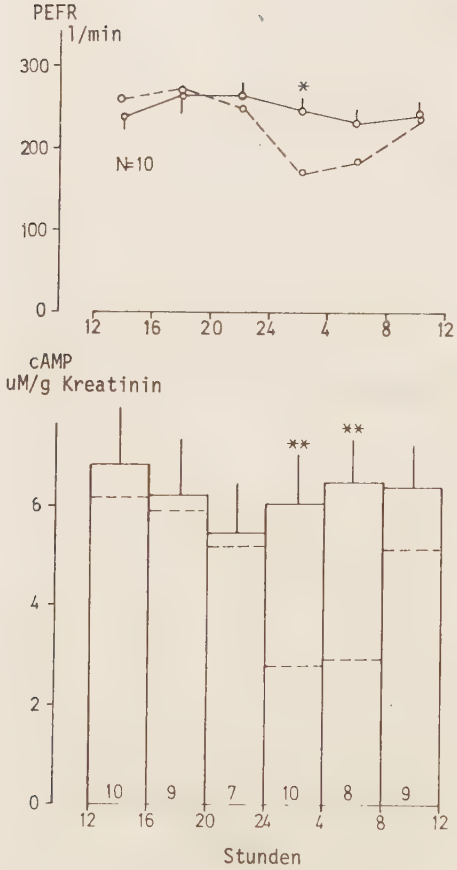

Abb. 4

Die Abbildung zeigt die Peakflowmeterwerte (PEFR) und die cAMP-Urinausscheidung bei Kindern mit nächtlichem Asthma unter Prednisolon-Therapie. Die durchgezogenen Linien geben die Werte unter Einfluß einer Prednisolonbehandlung , die gestrichelten Linien zum Vergleich die Kontrollwerte wie in Abb. 1 wieder.

$^{*}P < 0{,}05, ^{**} P < 0{,}005$, wie verglichen mit den Kontrollwerten.

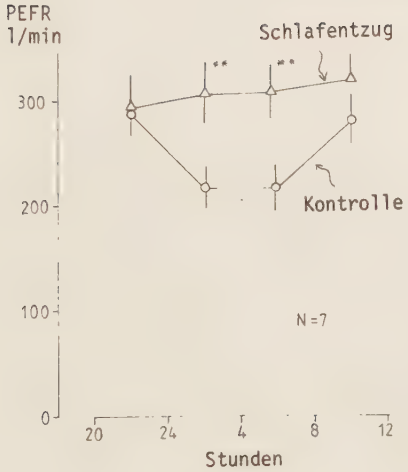

Abb. 5

Die Abbildung zeigt den Einfluß eines Schlafentzuges auf die Peakflowmeterwerte bei 7 Kindern mit nächtlichem Asthma bronchiale. Signifikante Unterschiede: *$P<0,02$.

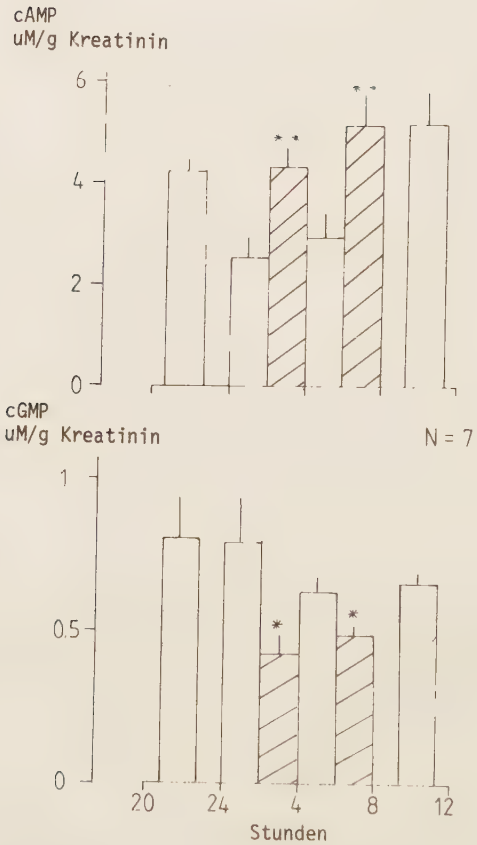

Abb. 6

Die Abbildung zeigt den Einfluß von Schlafentzug auf die cAMP- und cGMP-Urinausscheidung.

☐ cAMP und cGMP unter normalen Wach-Schlaf-Bedingungen

▨ cAMP-und cGMP-Ausscheidung bei denselben Kindern unter Schlafentzug.

Signifikante Unterschiede: $^{*}P < 0{,}005$, $^{**}P < 0{,}01$.

7. Literatur

1. ACCP - ATS - JOINT COMMITTEE ON PULMONARY NOMENCLATURE
1975, Pulmonary terms and symbols
Chest 67, 383.

2. BERNSTEIN R.A., LINARELLI L., FACKTOR M.A.:
Decreased urinary adenosine 3',5'-monophosphate (cyclic AMP) in asthmatics.
J.Lab. Clin. Med. 80,772, 1972.

3. BROADUS A.E.:
Clinical cyclic nucleotide research.
Adv. Cyclic Nucl. Res. 8,509, 1977.

4. ELLUL - MICALEFF R., BORTHWICK R.C., MCHARDY G.J.R.:
The time course of response to prednisolone in chronic bronchial asthma.
Clin. Sci. Mol. Med. 47,105, 1974.

5. FIREMAN P.:
Metabolic abnormalities in asthma-decreased urinary cyclic AMP.
Int. Arch. Allergy 45,123, 1973.

6. GILMAN A.G.:
A protein binding assay for adenosine 3', 5',- cyclic monophosphate.
Proc. nat. Acad. Sci. 67, 305, 1970.

7. GOLDBERG N.D., HADDOX M.K., NICOL S.E., GLASS D.B., SANDFORD C.H., KUCHL F.A.:
Biological regulation through opposing influences of cyclic GMP and cyclic AMP: the Yin/Yang hypothesis.
Adv. Cyclic Nucleotide Res. 5,307, 1975.

8. LEE T.P., BUSSE W.W., REED C.E.:
Effect of beta-adrenergic agonists, prostaglandins, and cortisol on lymphocyte levels of cyclic adenosine monophosphate and glycogen.
J. Allergy Clin. Immunol. 59, 408, 1977.

9. MAKINO S., IKEMORI U., KASHIMA T., FUKUDA T.:
Comparison of cyclic adenosine monophosphate response of lymphocytes in normal and asthmatic subjects to norepinephrine and salbutamol.
J. Allergy Clin. Immunol. 59, 348, 1976.

10. MC NEILL R.S.:
Effect of a beta-adrenergic blocking agent, propranolol, on asthmatics.
Lancet 2, 1101, 1964.

11. MORLEY J.:
Cyclic nucleotides.
Asthma.
Eds. Clark T.J.H., Godfrey S.,
Chapman and Hall, 1977.

12. REED C.E.:
Abnormal autonomic mechanisms in asthma.
J.Allergy Clin. Immunol. 53,34, 1973.

13. REINHARDT D., ROGGENBACH W., BRODDE O.-E., SCHOMANN H.J.:
Influence of papaverine and isoprenaline on contractility and cyclic AMP level of left guinea-pig atria at different rates of beat.
Naunyn-Schmiedebergs' Arch. Pharmacol. 229, 9-15, 1977.

14. SCHULTZ G., HARDMAN J., SUTHERLAND E.W, :
Asthma, Physiology, Immunopharmacology and Treatment.
Eds. Austen K.F., Lichtenstein L.M., pp. 123, 1973.

15. SOUTAR C.A., CARRUTHERS M., PICKERING C.A.C.:
Nocturnal asthma and urinary adrenaline and noradrenaline excretion.
Thorax 32, 677, 1977.

16. SUTHERLAND E.W., ROBISON G.A., BUTCHER R.W.:
Some aspects of the biological role of adenosine 3',5'-monophosphate (cyclic AMP).
Circulation 37, 279, 1968.

17. SWARTZ S.L., DLUHY R.G.:
Corticosteroids: Clinical pharmacology and therapeutic use.
Drugs 176, 238, 1978.

18. SZENTIVANYI A.:
The beta-adrenergic theory of bronchical asthma.
J. Allergy 42, 203 - 232, 1968.

LEBENSLAUF

Am 5.12.1950 in Essen geboren.

1957 Einschulung in die Volksschule St. Andreas in Essen.

Nach dem 4. Schuljahr Besuch des mathematisch-naturwissenschaftlichen Helmholtz-Gymnasiums in Essen, bis zum Abitur 1970.

1970-1972 Absolvierung des Wehrdienstes.

Im WS 72/73 Immatrikulation an der Ruhr-Universität Bochum in Biologie, im WS 75/76 Zulassung zum Medizinstudium in Bochum. Dort Studium bis zur ärztlichen Vorprüfung, anschließend Fortsetzung des Studiums am Klinikum Essen bis zur ärztlichen Prüfung im Oktober 1980.

Ab 1.1.1981 bis z.Zt. tätig als Ass.-Arzt in der Inneren Abteilung des St. Josef Krankenhauses Essen-Kupferdreh.

Seit 1972 verheiratet, 2 Kinder.